

**Über das Verhalten
von Katecholaminmetaboliten im Harn
nach ACTH, Metopiron und Dexamethason**

von
Abdul Razzak Shannoun
aus
Nejef-IRAK

1968

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Über das Verhalten von Katecholaminmetaboliten im Harn nach ACTH, Metopiron und Dexamethason

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
Abdul Razzak Shannoun
aus
Nejef-IRAK

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
Einleitung	1
Methodik und Kasuistik	2
Ergebnisse	3
Diskussion	4
Zusammenfassung	5
Tabellen	6
Abbildungen	12
Literaturverzeichnis	15

Einleitung:

Seit den ersten richtungsweisenden Vorstellungen von SELYE (1936-1938) über den Stress wurden zahlreiche Mitteilungen über die Beziehungen zwischen der Nebennierenrinde und dem Nebennierenmark veröffentlicht (24, 25, 26). Sowohl beim emotionellen als auch beim körperlichen Stress gelang es gewisse Korrelationen zwischen dem Sympathico-adrenalen und Hypophysen-Nebennierenrindensystem festzustellen (17, 2, 11, 5). Bereits im Rahmen einer früheren Arbeit konnte festgestellt werden, daß Katecholaminmetaboliten im Harn unter bestimmten Bedingungen nach ACTH relativ rasch ansteigen (6). Es sollte nun geprüft werden, ob sich auch während eines Schnelltestes, d.h. innerhalb von 2 Stunden, unter einer Applikation von Metopiron, ACTH und Dexamethason Veränderungen in der Ausscheidung der Vanillinmandelsäure (VMS), vanillinsäure (VS) und Homovanillinsäure (HVS) ergeben.

Kasuistik und Methodik:

Die Vanillinmandelsäure und Vanillinsäure wurden jeweils in 2 Stunden-Harnsammelportionen von 8 - 14^h bei einem nicht ausgewählten Krankengut von 15 nüchternen Versuchspersonen beiderlei Geschlechts untersucht. (Tabelle I, II, III)

Diese Metaboliten des Katecholaminstoffwechsels wurden bei den gleichen Kollektiven unter einer Belastung mit 1 g. Metopiron i.v., 50 I.E. ACTH i.v. und 4 mg. Dexamethason i.v. im Harn quantitativ bestimmt. Hierbei erfolgten die Belastungen mit Metopiron jeweils um 8^h, die mit ACTH um 10^h und die mit Dexamethosan um 12^h. Am Kontrolltag sowie am Tag der Belastung hatten die Versuchspersonen Bettruhe. Ausserdem erfolgten bei 8 Patienten eines nicht ausgewählten Krankengutes unter den gleichen Belastungsbedingungen Kontrollen der Homovanillinsäure im Harn. (Tabelle IV, V, VI)

Zum quantitativen Nachweis der Vanillinmandelsäure im Harn bedienten wir uns der Methode von TAUTZ und Mitarb. (19), die eine Modifikation des Verfahrens nach SCHMID und HENNING (16) darstellt. Die Homovanillinsäure wurde nach einer Modifikation von ZICHA und HARAND (26) im Harn bestimmt. Jedem einzelnen Wert lagen 2-3 Einzelbestimmungen zugrunde. Die Ergebnisse der Belastungen wurden nach den üblichen statistischen Methoden mit denen der Kontrollen verglichen. (23)

Ergebnisse:

Bei 15 Personen nahm der Mittelwert der Vanillinmandelsäure nach einer Belastung mit 1 g. Metopiron i.v. von 2,153 mg. auf 1,426 mg. ab (-33,8%; $t=3,813$). Nach 4 mg. Dexamethason i.v. sank der Mittelwert von 1,111 mg. auf 0,877 mg. (-21,1%; $t=3,742$). Dagegen stieg die Vanillinmandelsäure (VMS)/2 Stunden im Harn nach einer Applikation von 50 I.E. ACTH i.v. von 1,289 mg. auf 2,049 mg. (+58,9%; $t=3,606$) an. (Abbildung 1)

Ein ähnliches Verhalten zeigte die Vanillinsäure (VS) bei der Belastung mit Metopiron, ACTH und Dexamethason. Hierbei kam es zu einer Abnahme der Vanillinsäure (VS) von 0,580 mg. auf 0,159 mg. nach der Metopironbelastung (-71,8%; $t=3,317$), nach Dexamethason von 0,262 mg. auf 0,137 mg. (-47,8%; $t=3,464$) und nach ACTH zu einem Anstieg von 0,268 mg. auf 0,374 mg. (+39,5%; $t=3,317$). (Abbildung 2)

Die Homovanillinsäure (HVS) verhielt sich ähnlich. So wurde nach 1 g. Metopiron i.v. eine Abnahme von 1,626 mg. auf 0,390 mg. (-76,1%; $t=2,646$) festgestellt. Nach Dexamethason sanken die Werte von 0,325 mg. auf 0,184 mg. (-43,4%; $t=2,658$) und nach 50 I.E. ACTH stieg der Mittelwert von 0,386 mg. bis 0,800 mg. an (+107%; $t=2,449$). (Abbildung 3)

Bemerkenswert hohe Werte der Vanillinmandelsäure (VMS) fanden sich bei den Patienten mit Phäochromozytom und Morbus Cushing die innerhalb von 2 Stunden bis zu 6,2 mg. Vanillinmandelsäure (VMS) im Harn ausschieden.

Diskussion:

Die Beziehungen zwischen dem Hypophysen-NNR-System und dem sympathicoadrenalen System konnten auf Grund der vorliegenden Untersuchungen eine erneute Bestätigung finden. So zeigte sich bereits innerhalb von 2 Stunden nach der i.v. Applikation von ACTH, Metopiron oder Dexamethason eine deutliche Reaktion der VMS, VS und HVS im Harn. Damit bieten sich Hinweise dafür, daß der von WINKLER (22) erarbeitete Kurztest zur Prüfung der NNR-Funktion und die von anderen Autoren angewandten 2 Stunden Belastungsteste (20) bereits Rückwirkungen auf den Funktionskreis des sympathicoadrenalen Systems aufweisen. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Beobachtungstatsache, daß die Hemmung der 11- β -Hydroxylase durch Metopiron bereits innerhalb relativ kurzer Zeit eine ausgeprägte Verminderung von Katecholaminmetaboliten hervorruft. Daß es sich hierbei offenbar doch um einen sekundären Effekt über eine Verminderung der Cortisolbildung handelt, zeigen die Befunde bei Patienten mit Morbus-Cushing und mit Cushing-Syndrom. Entsprechend unseren früheren Befunden (6) zeigt sich der stärkste Anstieg der Vanillinmandelsäure nach ACTH bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei einer Störung im Fettstoffwechsel mit Leberverfettung bzw. mit Hyperlipämie (2). Dies weist auf die Bedeutung endokriner Faktoren bei der Entstehung von Folgezuständen im Rahmen einer vermehrten Lipolyse hin, wodurch Stoffwechselsituationen wie Hyperlipämie, Arteriosklerose, Diabetes mellitus schließlich gefördert oder unterhalten werden können. Schließlich bleibt zu diskutieren, inwieweit die gleichzeitige Bestimmung von Katecholaminen und Nebennierenrindenhormonen weitere Aufschlüsse über die erwähnten Zusammenhangsfragen liefern können.

Zusammenfassung:

Die Vanillinmandelsäure (VMS) und Vanillinsäure (VS) wurden jeweils bei 15 Versuchspersonen, und die Homovanillinsäure (HVS) bei 8 Versuchspersonen, in 2 Stunden-Harnportionen bestimmt, die von 8-10^h, 10-12^h und 12-14^h gesammelt wurden. An einem anderen Tag erfolgten um 8^h Belastungen mit 1 g. Metopiron i.v., um 10^h mit 50 I.E. ACTH i.v. und um 12^h mit 4 mg. Dexamethason i.v. Die entsprechende 2 Stunden-Harnsammelportionen wurden ebenfalls auf ihren Gehalt an Vanillinmandelsäure (VMS), Vanillinsäure (VS) und Homovanillinsäure (HVS) untersucht.

Nach der Metopironbelastung kam es zu einer deutlichen Abnahme der Vanillinmandelsäure (VMS) (-33,8%; t= 3,813), der vanillinsäure (VS) (-71,8%; t=3,317) und der Homovanillinsäure (HVS) (-76,1%; t= 2,646), während nach ACTH sämtliche 3 untersuchten Metaboliten zunahmen. Nach Dexamethasonbelastung zeigte sich lediglich bei der vanillinsäure eine deutliche Abnahme um (-47,8%; t=3,464), während die vanillinmandelsäure (VMS) und Homovanillinsäure (HVS) im Mittel nur unerheblich absanken.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Beziehungen zwischen dem Hypophysen-Nebennierenrindensystem und dem Sympathico-adrenalen System wird diskutiert.

-6-
Tabelle I

Vp.	8 - 10 ^h ohne Metopiron			8 - 10 ^h nach 1 gr. Metopiron i.v.		
	Nr.	ml. Harn	VMS (mg/2 Std.)	VS (mg/2 Std.)	ml. Harn	VMS (mg/2 Std.)
I	160	4,6	-	154	4,3	-
2	100	3,4	-	70	1,8	-
3	120	1,5	1,2	50	0,8	0,3
4	22	0,1	-	150	0,2	-
5	73	0,9	0,9	44	0,4	0,07
6	148	2,4	0,4	51	1,09	0,09
7	30	0,7	0,3	70	1,4	0,08
8	250	6,2	2,5	50	4,3	0,2
9	150	1,6	0,3	60	0,5	0,7
10	45	2,2	0,09	40	0,5	0,1
11	25	0,3	0,08	38	0,2	0,04
12	82	1,4	0,2	22	0,8	0,05
13	120	2,2	0,6	80	1,8	0,1
14	70	3,4	0,2	50	2,1	0,08
15	40	1,4	0,2	60	1,2	0,1
M.	95,667	2,153	0,580	65,933	1,426	0,159
S.		1,663	0,693		1,309	0,184
t		3,813	3,317			
t _{grenz}		2,145	2,179			

-7-
Tabelle II

Vp.	IO - I2 ^h ohne A C T H			IO - 12 ^h nach 50 I.E. A C T H i.v.		
	Nr.	ml. Harn	VMS (mg/2 Std.)	VS (mg/2 Std.)	ml. Harn	VMS (mg/2 Std.)
I	58	I,4	-	75	I,9	-
2	90	2,3	-	104	I,2	-
3	80	0,9	0,8	70	0,I	0,5
4	34	0,7	0,6	150	2,2	I,2
5	71	0,2	0,I	131	3,06	0,3
6	51	0,8	0,2	46	0,9	0,09
7	110	I,7	0,4	40	5,7	0,2
8	45	0,6	0,08	85	I,02	0,7
9	20	I,I	0,07	60	I,4	0,I
10	104	I,9	0,2	70	2,00	0,3
11	60	I,05	0,09	38	I,4	0,2
12	140	I,7	0,5	53	2,6	0,5
13	70	2,9	0,I	60	3,5	0,2
14	30	0,8	0,08	60	I,7	0,2
15	-	-	-	-	-	-
M.		I,289	0,268		2,049	0,37 4
S.		0,738	0,247		I,378	0,317
t		3,606	3,317			
t _{grenz}		2,160	2,201			

Tabelle III

Vp. Nr.	I2 - I4 ^h ohne Dexamethason			I2 - I4 ^h nach 4 mg Dexamethason i.v.		
	ml. Harn	VMS (mg/2 Std.)	VS (mg/2 Std.)	ml. Harn	VMS (mg/2 Std.)	VS (mg/2 Std.)
I	58	I,3	-	I48	I,3	-
2	I22	3,4	-	IOI	I,3	-
3	I00	0,5	0,8	60	0,5	0,5
4	80	0,9	0,9	30	0,3	0,2
5	I20	I,I	0,5	IO3	0,9	0,I
6	64	0,5	0,08	46	0,7	0,05
7	38	0,9	0,07	83	0,8	0,06
8	30	0,4	0,3	40	I,05	0,2
9	65	0,8	0,I	60	0,5	0,05
IO	20	0,9	0,06	60	0,5	0,I
II	55	0,2	0,04	50	0,5	0,09
I2	50	I,06	0,06	30	0,9	0,05
I3	60	2,5	0,3	50	I,9	0,2
I4	40	I,3	0,I	50	I,2	0,08
I5	30	0,9	0,I	50	0,8	0,I
M.		I,III	0,62		0,877	0,I37
S.		0,828	0,294		0,42I	0,I23
t		3,742	3,464			
t _{grenz}		2,I45	2,I79			

Tabelle IV

Vp. Nr.	8 - 10 ^h			
	ohne Metopiron		nach 1 gr. Metopiron i.v.	
	ml. Harn	HVS (mg/2 Std.)	ml. Harn	HVS (mg/2 Std.)
1	120	0,7	50	0,2
2	22	0,07	150	0,02
3	73	0,3	44	0,1
4	148	0,9	51	0,6
5	30	0,3	70	0,2
6	250	1,2	50	0,9
7	150	1,2	60	1,00
8	45	0,1	40	0,1
M.	104,750	1,626	64,37 5	0,390
S.		1,548		0,388
t		2,646		
t _{grenz}		2,365		

Tabelle V

Vp. Nr.	10 - 12 ^h			
	ohne A C T H		nach 50 I.E. A C T H i.v.	
	ml. Harn	HVS (mg/2 Std.)	ml. Harn	HVS (mg/2 Std.)
I	80	0,4	70	0,9
2	34	0,4	150	0,8
3	71	0,8	131	1,2
4	51	0,1	46	0,5
5	110	0,3	40	0,7
6	45	0,6	85	1,2
7	20	0,1	60	0,3
8	-	-	-	-
M.	58,714	0,386	83,142	0,800
S.		0,254		0,337
t		2,449		
t _{grenz}		2,447		

Tabelle VI

Vp. Nr.	I2 - I4 ^h			
	ohne Dexamethason		nach 4 mg Dexamethason i.v.	
	ml. Harn	HVS (mg/2 Std.)	ml. Harn	HVS (mg/2 Std.)
I	I00	0,5	60	0,3
2	80	0,2	30	0,1
3	I20	0,9	I03	0,4
4	64	0,3	46	0,3
5	38	0,3	83	0,1
6	30	0,1	40	0,1
7	65	0,2	60	0,1
8	20	0,1	60	0,07
M.	64,625	0,325	60,250	0,184
S.		0,226		0,128
t		2,658		
t _{grenz}		2,365		

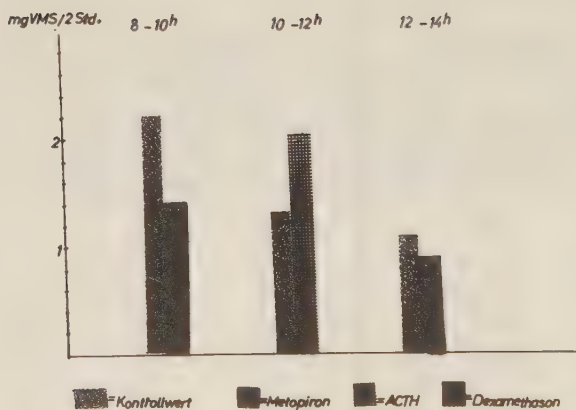


Abbildung Nr. 1

Mittelwerte der Vanillinmandelsäure im Harn/2 Std. jeweils ohne und mit i.v. Belastung mit 1 gr. Metopiron, 50 i.E. ACTH und 4 mg Dexamethason.

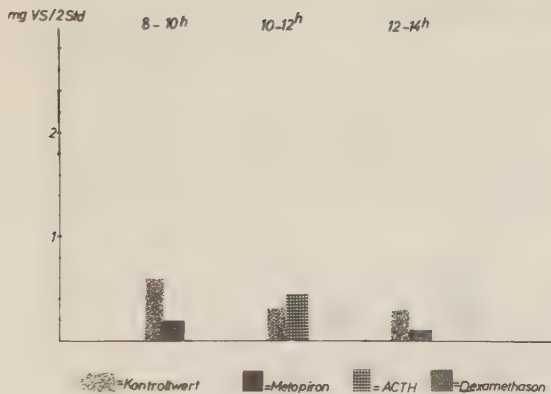


Abbildung Nr. 2

Mittelwerte der vanillinsäure im Harn/2Std. jeweils ohne und mit i.v. Belastung mit 1 gr. Metopiron, 50 I.E. ACTH und 4 mg Dexamethason.

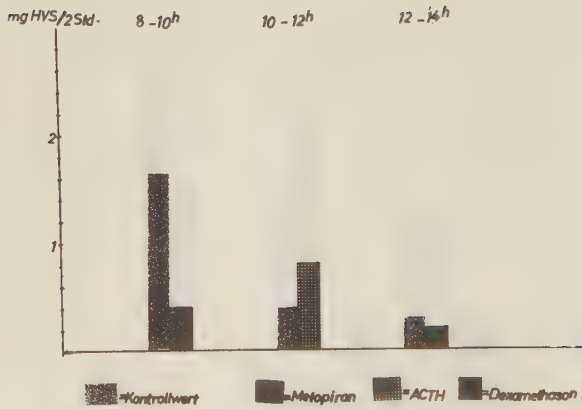


Abbildung Nr. 3

Mittelwerte der Homovanillinsäure im Harn/2Std. jeweils ohne und mit i.v. Belastung mit 1 gr. Metopiron, 50 I.E. ACTH und 4 mg Dexamethason.

Literaturverzeichnis

1. Axelrod J.:
"Metabolism of epinephrine and other sympatomimetic amines"
Physiol. Rev. 39 (1959), Seite 751
2. Acta endocrinologica, Vol. 54, Nr. 2 (1967) Seite 328-334
"Impairment of the Pituitary -Adrenal Response to Acute Stress in Alloxan Diabetes"
3. A.E.Arguelles, H. Marti, C.Moloczniak, C.Sarborida and M.Chekherdemian:
"Modifications in the excretion of 17-ketosteroids, 17-OH-Corticoids and estrogens under the effect of orally and intravenously administered Metopiron"
Second Internat. Congr. on Hormonal Steroids, Milan 1966, (Excerpta medica, Internat.Congr.Series) Nr. 111, Seite 300
4. C.L.Cope and J.Pearson:
"On the mode of action of metopyrapone"
Second Internat. Congr. on Hormonal Steroids, Milan 1966, (Excerpta medica, Internat.Congr.Series) Nr. 111, Seite 298
5. Fred Elmadjian, Justen M.Hope and Edwin T.Lamson:
"Excretion of epinephrine and norepinephrine in various emotional states"
I. Clin. Endokinol. 17 (1957)
6. Engelhardt J., und L. Zicha:
"Über den Einfluß von Sulfonylharnstoff, ACTH und Metopiron auf Endprodukte des Katecholaminstoffwechsels beim Diabetes mellitus"
Acta endocrinologica, Volume 56-Nr. 1, Sept. 1967, Seite 153
7. G.Giusti, R.Toccafondi, B.Traquini & M.P.Piolanti:
"Circadian rhythm of plasma cortisol as modified by i.v. administration of corticoid in normal subjects and patient with Cushing's syndrome"
Second Internat. Congr. on Hormonal Steroids, Milan 1966, (Excerpta medica, Internat. Congr. Series) Nr. 111, Seite 108
8. I.Goodmann, A.P.Olenczak and R.B.Hiatt:
"4-Hydroxy-3-methoxymandelic Acid (HMAA) in the Urine of Normal and Fasting Subjects and patients with Colitis"
(Clinica chimica Acta), 16 (1967) Seite 245 - 248

9. L.L. Iversen:
"The Katecholamines"
Nature vol. 214, April 1., 1967, Nr. 5083, p.8-14
10. Knappe G. und F. Stahl:
"Prüfung der Nebennierenrinden-Funktion mit intravenöser ACTH-Belastung und Fluorimetrischer Bestimmung der Plasmacorticoide" (Das Deutsche Gesundheitswesen, Jahrgang 19, Heft 18, Seiten 822-827)
11. E.Levi
"The urinary output of Adrenalin and Noradrenalin during Experimentally Induced Emotional Stress in clinically Different Groups"
Acta psychther. 11, 21-22' (1963)
12. S.McHardy-Young, P.W.R.Harris, M.H.Lessof & Cynthiallyne:
"Single dose Dexamethasone Suppression Test for Cushing's Syndrome"
British Medical Journal 17, June 1967, 2, p. 740-7444
13. John J. Pisano, J.Richard crout and David Abraham:
"Determination of 3-Methoxy-4-Hydroxymandelic Acid in Urine"
Clin. Chim. Acta, 7 (1962) Seite 285-291
14. J.Raffi, F.Margolis & A.Jost:
"Regulation of adrenaline synthesis in the foetal adrenalis by Corticosteroids"
Secon Internat. Congr. on Hormonal Steroids, Milan 1966 (Excerpta medica, Internat. Congr. Series) Nr. 111, S. 177
15. Schachinger V. und L. Zicha
"Eine einfache Methode zur Cortisolbestimmung aus Harn und Plasma und ihre Anwendung zur Überprüfung der Nebennierenrinden-Funktion"
Endokrinologie (im Druck)
16. Schmid E. und Henning N.
"Über den Nachweis der 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure im Harn"
klin. Wschr. 41 (1963) (Seite 566)
17. Schmid E., Bachmann K., Haas K., Schmerwitz K., Süß W., Winter P. & Zicha L.
"Untersuchungen über die Harnausscheidung des Katecholaminmetaboliten 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure (VMS) bei verschiedenen Formen körperlicher und emotioneller Belastung" Verh.dtsch.Ges.lnn.Med. 70 Kongr. (1964)

18. Stahl E.
"Dünnschichtchromatographie"
Springer verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg (1952)
19. Tautz N.A., Voltmer G. und Schmid E.
"Methode zur quantitativen Bestimmung von Homovanillin-
säure, vanillinmandelsäure und vanillinsäure im Urin mit
dünnschichtchromatographischer Trennung"
Klin. Wschr. 43 (1965) Seite 233
20. J.R.Tucci, P.I.Jagger, D.P.Lauler and G.W.Thorn
"Rapid Dexamethasone Suppression Test for Cushing's
Syndrome"
The Journal of The American Medical Association
February 6, 1967, Vol. 199, pp. 379-382
21. G.Verdonk, R.Daneels, M.van der Straten and A.Vermeulen:
"Cortisol and 11-desoxycortisol production under Meto-
piron and ACTH treatment"
Second Internat. Congr.on Hormonal Steroids, Milan 1966,
(Excerpta Medica, Internat.Congr.Series) Nr.111, S.299
22. G. Winkler :
"A dynamic betamethasone test in blood: a short-term
evaluation of adrenalpituitary supressibility"
Second.Internat.Congr.on Hormonal Steroids, Milan 1966
(Excerpta Medica, Internat. Congr. Series) Nr.111, S.298
23. Erna Weber:
"Grundriss der Biologischen Statistik"
4. Auflage, VEB G.Fischer, Jena, 1961, S. 156, Abs. 24:
"Vergleich von Mittelwerten bei Paarweiserzuordnung der
Einzelwerte"
24. Zicha L., Schmid E., Süß G., Süß E., Weiss P.&Furth J.:
Endokrinology 74 (1965) Seite 281
25. Zicha L., Schmid E., Weist F.&Winkler E.:
Verh. dtsh.Ges.Inn.Med. 71, 1965, Seite 499
26. Zicha L. und H.Harant:
"Über den Einfluß von Sulfonylharnstoffen auf die
Katecholaminausscheidung im Harn bei Normo- und
Dysproteinämie sowie bei Diabetes mellitus"
Endokrinologie (im Druck)

Es ist mir eine angenehme Pflicht,
Herrn Prof.Dr.med.L.Demling für
die Übernahme des Referates zu
danken.

Fernerhin möchte ich mich bei Herrn
Dr.med.L.Zicha für die freundliche
Überlassung des Themas sowie die vor-
zügliche Unterstützung in Rat und
Tat bedanken.

L e b e n s l a u f

Am 2.- 5.- 1934 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Abid Shannoun und seiner Frau Zaynab in Nejef/IRAK geboren. Von 1945 - 1951 besuchte ich die Grundschule in Nejef, anschließend besuchte ich die Mittelschule in Nejef. Von 1953 - 1956 besuchte ich die Oberschule in Bagdad, wo ich mein Abitur 1956 absolviert habe.

Ab S.S. 1962 fing ich mein Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen-Nürnberg an, W.S. 1962/1963 machte ich mein Vorphysikum und im S.S. 1964 legte ich mein Physikum ab.

Ich beabsichtige, das medizinische Staatsexamen im W.S. 1967/1968 in Erlangen abzulegen.-

Inzwischen habe ich das Medizinische Staatsexamen am 21. Juni 1968 abgelegt.

Abdul Razzak Shannoun

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
